

**Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola**

**ORBITOFRONTALIS KÉRGİ INTERLEUKIN-1 $\beta$   
MECHANIZMUSOK A HOMEOSZTÁZIS SZABÁLYOZÁSÁBAN**

**Doktori (PhD) – értekezés tézisei**

**Dr. Lukáts Balázs**

**Témavezető: Dr. Karádi Zoltán**

**Programvezető: Dr. Lénárd László**

**Doktori Iskola vezetője: Dr. Szolcsányi János**

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM  
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR  
ÉLETTANI INTÉZET**

**PÉCS**

**2005**

## I. Bevezetés

A belső környezet - “milieu intérieur” - konstans, stabil állapota, a homeosztázis fenntartása alapvető fontosságú a magasabb rendű élő szervezetek integritásának megőrzése szempontjából. Pathofiziológiai folyamatokat is kiváltó hatások (pl. sérülések, fertőzések, gyulladások, daganatok, stressz, különféle betegségek, így a diabetes mellitus, Alzheimer-kór, stb.) felborítják ezt a homeosztatikus egyensúlyt, megváltoznak a szervezet védekező és adaptív reakciói. Az ún. immunregulátorok fontos szerepet töltenek be az előbbieken említett védekező illetve helyreállító működésekben. Számos mediátor molekula, elsősorban a citokinek fokozott szintézise, szekréciója és felhasználása figyelhető meg e reakciók során. Az interleukin-1 csoport a citokinek egyik legfontosabb reprezentánsa. Két izomerje ( $\alpha$  and  $\beta$ ) közül a beta izomer biológiai szempontból rágsálókban és főemlősökben egyaránt jelentősebbnek mutatkozott.

E monocyták, macrophagok és lymphocyták által szintetizált multifunkcionális citokin, mely egyben az ún. akut fázis reakció egyik fő mediátoraként is ismert, nem csak az immunológiai működésekben, hanem számos egyéb homeosztatikus folyamatban is részt vesz. Perifériás adását követően számos fajban somnolentia, testhőmérséklet emelkedést, táplálékfelvétel csökkenést írtak le, mely tünetegyüttes mint ‘sickness behavior’ ismert a szakirodalomban (29).

Az IL-1 $\beta$  termelődését szinte mindenütt igazolták a periférián, a központi idegrendszerben betöltött szerepéről azonban még kevés ismeret áll a rendelkezésünkre. A citokin centrális szintéziséért a microgliális sejtek, az astrocyták és maguk a neuronok egyaránt felelőssé tehetőek. Az IL-1 $\beta$  és receptorainak heterogén eloszlása figyelhető meg a KIR rostrocaudalis tengelye mentén (1, 5). Széleskörű perifériás hatásai mellett egyre többet tudunk e primer citokin centrális beadásának következményeiről. Közvetlen intracerebrális adminisztrációja mindazonáltal eddig főként intracerebroventricularis mikroinjekciókra szorítkozott. Mind az IL-1 $\beta$  alacsony dózisának egyszeri, mind krónikus icv adását követően a *táplálékfelvétel* szignifikáns csökkenését figyelték meg rágsálókban (31). Hasonló kísérletek a primer citokin centrális *pyrogen* hatását is igazolták (31), melyet további vizsgálatokban a preopticus areaba történt IL-1 $\beta$  mikroinjekció thermogenesis indukáló hatása ugyancsak alátámasztott (6). Ezen megfigyelések rámutatnak arra, hogy az IL-1 $\beta$ -nak ugyanolyan vagy akár még kifejezettebb a hatása közvetlen agyi alkalmazását követően, mint a periférián vizsgálva. Úgy tűnik, hogy az e citokin mediálta sokrétű centrális mechanizmusok alapvetően érintettek a homeosztatikus szabályozó működésekben.

A magatartási vizsgálatok eredményein túl a citokin *közvetlen neuronális hatásáról* is rendelkezünk már bizonyítékokkal. Korábbi elektrofiziológiai vizsgálatok az LHA-ban, és a VMH-ban IL-1 $\beta$  érzékeny idegsejtek jelenlétét igazolták. Saját egysejtelvezetéses kísérleteinkben pedig az

IL-1 $\beta$  mikroiontoforetikus adására aktivitásukat specifikusan megváltoztató neuronokat mutattunk ki a GP-ban (14).

Gyakori megfigyelés a mindennapi orvosi gyakorlatban, hogy a fertőzéseket, gyulladásos és tumoros folyamatokat szinte szükségszerűen az étvágy elvesztése, csökkent táplálékfelvétel, megemelkedett testhőmérséklet és felborult energiaegyensúly kíséri. Mindezeket figyelembe véve különösen érdemesnek tűnik az IL-1 $\beta$  által centrálisan, a KIR-ben mediált szabályozó mechanizmusok tanulmányozása a fent említett homeosztatiszikus folyamatokban.

A táplálkozás és anyagcsere központi regulációja komplex neurális és humorális mechanizmusokat feltételez. Korábbi magatartásélettani tanulmányok igazolták, hogy az orbitofrontális kéreg esszenciális szerepet tölt be ezen folyamatokban. A prefrontális kérget, mint a mediodorsalis thalamus mag neocorticális projekciós területét, tradicionálisan mind rágcsálókban, mind főemlősökben egy mediodorsalis (mdPFC) és egy ventrolateralis (vlPFC) szubdivízióra osztják (18). Ma már egységesnek tekinthető az álláspont, hogy az utóbbi lényegében megfelel a főemlős OBF-nek (18).

Korai léziós tanulmányok világítottak rá, hogy az orbitofrontális kéreg alapvetően érintett a testtömeg, a táplálék- és folyadékfelvétel és a metabolikus kontroll fenntartásában (18). Jól ismertek kapcsolatai más, a homeosztázis központi szabályozásában közvetlen szerepet játszó agyterületekkel is. Különösen említést érdemelnek morfológiai és funkcionális kapcsolatai a hypothalamusszal, elsősorban a laterális hypothalamus areával és a ventromedialis hypothalamus maggal. IL-1 illetve IL-1 receptor mRNS expressziót, valamint IL-1 $\beta$ -szenzitív idegsejtek jelenlétét egyaránt kimutatták ezen két hypothalamus területen (5). Az OBF-ben és a hozzá szorosan kapcsolódó prefrontális kérgi területeken úgyszintén igazolták az IL-1 mRNS expresszióját és az IL-1 receptorok viszonylag nagy sűrűségét (5). A fenti adatok alapján így indokolt a feltételezés, hogy az IL-1 $\beta$  mediálta orbitofrontális kérgi folyamatok fontos szerepet játszanak a homeosztázis központi szabályozásában.

Magától értetődően vetődött fel tehát annak szükségessége, hogy a homeosztázis befolyásolásában esetlegesen érintett orbitofrontális kérgi citokin-mechanizmusokat részletesebben is tanulmányozzuk.

A feltételezetten igen sokrétű citokin mediálta folyamatok megismerése céljából az orbitofrontális kérget érintő extracelluláris **egysejtelvezetéses mikroelektrofiziológiai** kísérleteket illetve komplex **magatartási, neurokémiai-metabolikus** vizsgálatokat terveztünk laboratóriumi patkányban és rhesus majomban.

## **II. Kísérletes vizsgálatok**

### **1. Kérdésfelvetés**

A disszertáció alapját képező kísérletsorozatunk első részében az orbitofrontális kérgi neuronok IL-1 $\beta$  érzékenységét vizsgáltuk patkányban és rhesus majomban, speciális, ún. multibarrel mikrolektródás egységtelvezetési technikával. Az idegsejtek glukóz-érzékenységét is teszteltük a célból, hogy felderítsük a citokin e kérgi struktúrában is megtalálható ún. glukóz-monitorozó (GM) neuronokra gyakorolt esetleges hatását, igazolandó a citokin érzékeny és GM idegsejtpopuláció között feltételezett átfedést. Emellett vizsgáltuk ezen neuronok neurotranszmitter és - exogén chemosensitivitásuk jellemzésére – íz-érzékenységét is.

Kísérletsorozatunk második részében az IL-1 $\beta$  közvetlen ventrolateralis prefrontalis (=orbitofrontalis) kérgi mikroinjekciója homeosztatikus magatartási és anyagsere folyamatokra gyakorolt hatásainak tisztázását tűztük ki célul.

Rendelkezésünkre állnak olyan adatok, melyek felvetik prosztaglandin mediálta mechanizmusok szerepét az IL-1 $\beta$  indukálta homeosztatikus változásokban (30). Jól ismert, hogy a non-steroid gyulladásgátlók (NSAID) gátolják a ciklooxygenáz enzimet (COX), így magát a prosztaglandin szintézisét is (22). A NSAID-ok egyik jól ismert tagjával, a preferáltan centrálisan hatásos paracetammal (P) ezért közvetlen orbitofrontális kérgi illetve i.p. előkezelést alkalmaztunk az IL-1 $\beta$  adminisztrációkat megelőzően az állatok egy-egy csoportjában, hogy tisztázzuk a prosztaglandin mechanizmusok jelentőségét a primer citokin mediálta esetleges homeosztatikus eltérések hátterében.

Rövid- és hosszútávú táplálékfelvétel (TF), vízfelvétel (VF) és testhőmérséklet (TH) méréseket végeztünk az IL-1 $\beta$  bilaterális orbitofrontális kérgi mikroinjekciója előtt és azt követően. A kapott eredményeket egyrészt a vehiculum-kezelt kontroll állatok, másrészt perifériás beavatkozást elszenvedett, i.p. injekciós (IL-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ +P vagy kontroll) patkányok adataival összevetve elemeztük. Az IL-1 $\beta$  OBF-be juttatásának metabolikus konzekvenciáit is vizsgáltuk citokin kezelt illetve kontroll állatokban. Így tanulmányoztuk az agyi mikroinjekciók vércukorszintre (ún. glukóz tolerancia teszt /GTT/ során), plazma insulin és leptin koncentrációra, illetve plazma összkoleszterin, triglycerid és húgysav szintekre gyakorolt hatását.

**A jelen kutatások során tehát az alábbi kérdésekre kerestük a választ:**

**I.** A multibarrel mikroelektroforetikus technika alkalmazásával speciális **elektrofiziológiai módszerekkel** azt vizsgáltuk, hogy

1. az IL-1 $\beta$  vajon közvetlen neuronális modulátorként hat-e az OBF idegsejtjein,
2. az IL-1 $\beta$ -ra reagáló neuronok glukózra is megváltoztatják-e működésüket, azaz az ún. glukóz-monitorozó sejthálózat (GMSH) részét képezik-e, és végül
3. a citokin-érzékeny idegsejtek működését befolyásolják-e a különböző, az orbitofrontális kéregben egyébként széleskörben jelenlévő neurotranszmitterek, illetve íz-ingerek.

**II. Magatartási vizsgálataink** segítségével azt kívántuk tisztázni, hogy mikroinjekcióval lokálisan az OBF-be juttatott IL-1 $\beta$  milyen hatást gyakorol az állatok

1. testtömegére,
2. táplálék- és folyadékfelvételére, valamint
3. testhőmérsékletére.

**III. Metabolikus vizsgálataink** célja az volt, hogy megállapítsuk, az orbitofrontális kérgi IL-1 $\beta$  mikroinjekció

1. hat-e glukóz tolerancia teszt (GTT) során a vércukorszintre,
2. megváltoztatja-e a homeosztázis humorális szabályozásában alapvető insulin és leptin hormonszintjét,
3. továbbá gyakorol-e hatást a releváns metabolitok (koleszterin, triglyceridek, húgysav) plazmaszintjére.

## **2. Módszerek**

### **2.1 Állatok**

Vizsgálatainkhoz összesen 183 felnőtt hím CFY *patkányt*, a *majomkísérletek* esetében 2 felnőtt (1 hím, 1 nőstény) rhesus majmot (*Macaca mulatta*) használtunk. Az állatokat a nemzetközileg elfogadott standard laboratóriumi körülmények között (külön ketrec; *ad libitum* táplálék és víz; 12-12 órás sötét-világos/éjszaka-nappal megvilágítás /nappal: 06-18 h/; hőmérséklet  $/21 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}/$  és páratartalom  $/60 \pm 5 \text{ } \%/$ ), klimatizált állatházban tartottuk, illetve a majmok esetében a szoktatási és a kísérleti periódusok alatt ún. majomszékben helyeztük el őket. Az állatokat a kísérletek kezdetétől napi rendszerességgel szoktattuk az emberi jelenléthez, érintéshez (ún. 'handlingelést' végeztünk).

### **2.2 Elektrofiziológiai vizsgálatok**

#### **2.2.1 Műtét**

A *patkánykísérleteket* ketamin vagy urethan anesztéziában végeztük. A patkányok fejét sztereotaxiás készülékben rögzítettük, majd az elvezetések koordinátáinak megfelelően koponyafuratokat készítettünk. Az elvezető mikroelektrodát, mikroszkópos kontroll mellett, hidraulikus mikrotovábbító rendszerrel juttattuk az OBF-be. Az elvezetések sztereotaxiás koordinátái, Pellegrino és mtsai (1979) szerint az alábbiak voltak: antero-posterior (AP), Bregma + 4.6-5.4 mm; medio-lateralis (ML), 2.75-4.5 mm; verticalis (V; az agyfelszíntől), 3.25-4.5 mm.

A *majmok* esetében a sztereotaxiás fejrögzítést szolgáló akrilát-korona felhelyezésére aszeptikus műtétet végeztünk ketaminnal bevezetett nátrium-pentobarbitál altatásban. Az egysejttevékenység elvezetések alatt az állatok egy speciális, ún. majomszékben ültek. Az elektróda levezetés a patkányoknál leírt módon, *de a majmok esetében éber állapotban* történt. A sztereotaxiás koordináták a következők voltak: AP, 25-30 mm; ML, 5-15 mm; V: 16-23 mm (az agyfelszíntől mérve).

### 2.2.2 Az egysejttevékenység extracelluláris regisztrálása

Az egysejttevékenység extracelluláris regisztrálására általunk készített, wolframszálas, 8-10 csatornás, ún. "multibarrel" üveg mikroelektrodát használtunk. Az elektróda központi csöve tartalmazza az idegsejt elektromos tevékenységének extracelluláris elvezetésére szolgáló wolframszálat. A központi cső körül elhelyezkedő 8-10 ún. környéki üvegkapillárisok tartalmazzák a mikroeletroforézissel a neuronokhoz juttatandó anyagokat (ld. később).

Az elektróda segítségével extracellulárisan felvett akciós potenciálok előerősítést követően egy ún. "high gain" főerősítőbe kerülnek. Megfelelő szűrés és erősítés után a jel egy analóg/digitális (A/D) konverterbe jut. Az A/D konverter jelei egy IBM PC kompatibilis komputerbe kerülnek archiválás és jelanalízis céljából. Az elvezetés alatt az akciós potenciálok oszcilloszkópokon történő megjelenítésére is lehetőség van. A mintavételezés befejeztével merevlemezen illetve CD-n archiváljuk az adatokat. A fentiekén túl mód van az EKG és a légzés monitorozására és rögzítésére is. Az adatok feldolgozása Spike2 jelfeldolgozó szoftver segítségével történik.

### 2.2.3 Neurokémiai vizsgálatok - Íz-ingerlés

Az előbbieken bemutatott wolframszálas multibarrel üveg mikroelektroda ún. "környéki" mikrokapillárisait a következő oldatokkal töltöttük fel: 0.15 mM IL-1 $\beta$ , 0.5 M D-glukóz, 0.5 M nátrium-L-glutamát, 0.5 M dopamin HCl, 0.5 M noradrenalin, 0.5 M acetilkolin HCl, 0.5 M  $\gamma$ -amino-vajsav és 0.15 M NaCl. A vegyületek adott csatornájukból az idegsejtekhez való juttatása a megfelelő polaritású egyenáram segítségével, mikroeletroforézissel történt.

Az egysejtelvezetések során vizsgáltuk a neuronok íz-ingerre adott válaszkészségét is a patkányok illetve a majmok szájüregébe ültetett ún. íz-kanülökön keresztül végzett íz-ingerlések során. Az íz-ingerlésekhez, a nemzetközi standardoknak megfelelően, a következő oldatok alábbi koncentrációit használtuk: édes (szukróz; 0.1M és 0.3M), sós (NaCl; 0.1M és 0.3M), savanyú (HCl; 0.01M és 0.03M), keserű (QHCl; 0.001M és 0.003M) és umami (MSG; 0.1M és 0.3M). Összetett íz-ingerkén narancslé (10% és 25%) oldatai szolgáltak.

## **2.3 Homeosztatis magatartási - metabolikus vizsgálatok**

### **2.3.1 Műtét**

A mikroinjekciók céljára szolgáló általunk készített ún. vezetőkanül-párosok beültetésére sztereotaxiás műtét során, ketamin és diazepam anesztéziában került sor a következő koordinátáknak megfelelően: AP, Bregma + 4.8 mm; ML 4.0 mm. A kanüloket bilaterálisan vezettük le a dura felszínéig az OBF fölé, majd fogászati akriláttal rögzítettük a koponyacsontoz.

### **2.3.2 Orbitofrontalis kérgi mikroinjekciók, perifériás (i.p.) injekciók**

Az OBF mikroinjekciók éber, kézben tartott állatban történtek ún. beadókanül segítségével, melyet a korábban beültetett vezetőkanülokon keresztül vezettünk le az OBF-be a következő koordinátáknak megfelelően: AP, Bregma + 4.8 mm; ML 4.0 mm; V, az agyfelszíntől számítva 4.25 mm. A mikroinjekció során az oldatokat (IL-1 $\beta$  /5 ng/ $\mu$ l; paracetamol /3  $\mu$ g/ $\mu$ l; vagy steril PBS önmagában) ún. Hamilton-mikrofecskendő és mikroinfúziós pumpa (0.75  $\mu$ l/60 mp) segítségével bilaterálisan és egyidejűen juttattuk az OBF-be.

A perifériás anyagbeadások hatásainak tisztázása végett intraperitonealis (i.p.) injekciókat végeztünk a fent leírt anyagokkal: IL-1 $\beta$  (80 ng/ml); paracetamol (75  $\mu$ g/ml); vagy steril PBS önmagában. A beadott anyagmennyiség minden oldat esetében 4 ml volt.

A paracetamol előkezelés esetén a citokin vagy PBS adás - mind centrálisan (OBF), mind perifériásan - 25 perccel követte a COX-gátló alkalmazását.

### **2.3.3 Magatartási vizsgálatok (Táplálék- és vízfelvétel, testhőmérséklet mérések)**

#### **Táplálék- és vízfelvétel**

A magatartási vizsgálatok során 4-4 állatcsoportot alakítottunk ki az orbitofrontalis kérgi mikroinjekciók illetve az i.p. injekciók céljából: Kontroll (CO; PBS magában), paracetamol (CO+P), interleukin-1 $\beta$  (IL-1) és interleukin-1 $\beta$  paracetamol előkezeléssel (IL-1+P). Az anyagbeadásokra az ún. kísérleti napon 17:00 és 18:00 óra között került sor.



A táplálék és a víz, kivéve a kísérleti napot megelőző deprivációs periódusokat, *ad libitum* állt az állatok rendelkezésére. A kísérleti napon, melyet 24 órás táplálékmegvonás előzött meg, az állatok a laboratóriumi tápot az anyagbeadások után, 18:00 órakor, a sötét/éjszakai periódus kezdetekor kapták vissza. A táp- és vízfelvétel 0.5 g-os pontosságú mérésére este 20:00 (rövid-távú, 2 órás fogyasztás), másnap reggel 06:00 és este 18:00 órakor (hosszútávú, 12 illetve 24 órás fogyasztás) került sor.

#### Testhőmérséklet

A testhőmérséklet mérésekre a magatartási vizsgálatok keretében, a táplálék- és vízfelvétel mérésekkel egyidőben, ugyanazon állatcsoportokban (CO, CO+P, IL-1, IL-1+P) került sor. Az állatok maghőmérsékletét a rectumban felvezetett digitális hőmérővel, tizedes pontossággal mértük közvetlenül az anyagbeadások után 18:00 órakor, illetve 2 óra elteltével, 20:00 órakor.

#### **2.3.4 Metabolikus vizsgálatok**

Metabolikus kísérleteink során orbitofrontalis kérgi IL-1 $\beta$  mikroinjekciót illetve kontroll kezelést követően vizsgáltuk a kísérleti állatok szérum insulin és leptin szintjében, továbbá a szénhidrát, zsír és fehérje anyagcseréjében bekövetkező változásokat.

#### Vércukorszint mérés; Glukóz tolerancia teszt

A D-glukóz oldattal (0.75 g/100 tsg/ml) intragastricus szondán keresztül glukóz tolerancia teszt (GTT) során folytatott vércukorszint mérésekre az agyi mikroinjekciót követő akut illetve szubakut (4 héttel az anyagbeadás után) időszakban, 12 órás táplálék megvonás után került sor. Az akut szakban végzett GTT-ben a glukózterhelés az orbitofrontalis kérgi mikroinjekciót követő 10. percben történt. Az állatok farokvénájából nyert minták vércukorszintjét kézi glukométerrel határoztuk meg. A mérésekre a glukózterhelést megelőzően közvetlenül (0. perc, ún. éhomi vércukor) illetve a glukózterhelést követően a 9., 18., 30., 60. és 120. percben került sor.

### Hormonok és metabolitok plazmaszintjének mérése

A kapcsolódó fiziológiai vonatkozásaik és a rendelkezésre álló lehetőségek alapján kiválasztott hormonok (insulin és leptin) illetve metabolitok (össz-koleszterin, triglyceridek, húgysav) plazmaszintjének meghatározása vérplazmából történt radioimmunoassay reagenskészlet segítségével (insulin és leptin) illetve enzimatikus-kolorimetriás módszerrel (koleszterin, triglycerid és húgysav). Az ehhez szükséges vérmintákat az állatok dekapitálást követő elvéreztetése során nyertük. A mintavételre az IL-1 $\beta$  centrális (OBF) beadását 10 perccel követően került sor. A beavatkozásokat 12 órás táplálékmegvonás előzte meg.

### **2.4 Szövettan**

A rágcslókban folytatott elektrofiziológiai, valamint a magatartási vizsgálatok befejeztével az elvezetés illetve az IL-1 $\beta$  mikroinjekció pontos helyének meghatározására szövettani vizsgálatokat végeztünk. A célzott területtől eltérő helyen tapasztalt mikroinjekciós illetve elvezetési pontok, valamint kiterjedt szövetroncsolás esetén az adott állatok eredményeit nem vettük figyelembe.

### **2.5 Adatfeldolgozás, statisztika**

Kísérleti adatainkat többszemponos varianciaanalízissel (ANOVA) és Student-féle  $t$ -próbával értékeltük. Post hoc összevetésre a Tukey-féle tesztet alkalmaztuk. A szignifikancia szintjét  $p < 0.05$ -ben állapítottuk meg. Elektrofiziológiai kísérleteink eredményeinek statisztikai értékeléséhez Student-féle  $t$ - és  $\chi^2$ -próbát alkalmaztunk. Az elemzéseket az 'SPSS for Windows' programcsomag segítségével végeztük.

### **3. Eredmények**

#### **3.1 Elektrofiziológiai leletek**

Összesen 117 neuron egysejttevékenységét vezettük el patkány (79) illetve rhesus majom (38) OBF-ben. Minthogy a neuronok elektrofiziológiai jellemzői alapvető egyezést mutattak a két fajban, illetve az altatott és éber állatokban, a feldolgozás során összesített adatokkal számoltunk.

##### **3.1.1 Citokin érzékeny idegsejtek az OBF-ben**

Összesen 82 neuron IL-1 $\beta$  érzékenységét vizsgáltuk a kísérletek során. Az idegsejtek több, mint fele (46, 56 %) mutatott válaszkészséget a primer citokin mikroiontoforetikus adására. Közülük 18 (39 %) gátlódott, míg 28 (61 %) serkentődött. A primer citokin keltette aktivitás változások - a klasszikus neurotranszmitterek esetében általánosan tapasztalt viszonylag gyors, fázisos hatásokkal szemben - időben (a többször 10 másodperces tartományban) kissé elnyújtottak voltak.

##### **3.1.2 A citokin-érzékeny neuronok „endogen” és „exogen” kémiai válaszkészsége**

Vizsgálataink során különös hangsúllyal tanulmányoztuk az orbitofrontális kérgi idegsejtek szimultán, citokin és D-glukóz kiváltotta működésváltozásait. Negyven IL-1 $\beta$  érzékeny idegsejtből 36 (90 %) változtatta meg tüzelési frekvenciáját (facilitálódott /15/ vagy gátlódott /21/) D-glukóz mikroiontoforetikus adminisztrációjakor, azaz e sejtek ún. GM-neuronnak bizonyultak. A glukózza nem válaszoló neuronok (14) közül ugyanakkor mindössze 4 (29 %) kisülési frekvenciája módosult a citokin adásakor, azaz bebizonyosodott, hogy az IL-1 $\beta$  érzékeny idegsejtek jellemzően a GM-unitok között keresendők.

A citokin-érzékenységgel összefüggésben összesen 62 neuron „klasszikus” neurotranszmitterekre mutatózó, valamint 29 idegsejt íz-ingerléskor tapasztalható válaszkészségét tanulmányoztuk. Adataink tanúsága szerint a citokin-érzékeny idegsejtek működését az 'exogen' kémiai ingermodalitást reprezentáló íz-információk is jelentősen módosították, a 29 e tekintetben vizsgált IL-1 $\beta$ -ra válaszoló neuron közül 22 (76 %) facilitálódott (15, 68 %) illetve gátlódott (7, 32 %) íz adásakor.

Eredményeinket összefoglalva megállapítjuk, hogy mindkét fajban a vizsgált OBF neuronok jelentős hányada, több, mint a fele változtatta meg tüzelési frekvenciáját IL-1 $\beta$  adásakor. Ezen IL-1 $\beta$ -ra válaszoló idegsejtek működését, döntő többségükben, glukóz is befolyásolta, azaz igazolódott, hogy e unitok az ún. GMSH részét képezik. A fentiek mellett a citokin-érzékeny neuronok sokrétű neurotranszmitter és jellemző íz-válaszkészségét is bebizonyítottuk.

## **3.2 Táplálék- és folyadékfelvétel változások**

### **3.2.1 Táplálékfelvétel**

#### *Orbitofrontalis kérgi mikroinjekciók*

Az IL-1 $\beta$  közvetlen bilaterális orbitofrontalis kérgi mikroinjekciója anorexigen hatásúnak bizonyult a patkányokban. A citokin-kezelt állatok rövid-távú táplálékfelvétele jelentősen csökkent kontroll társaikéhoz képest. Az IL-1 $\beta$  centrális mikroinjekciója, függetlenül attól, hogy magában vagy paracetamol előkezeléssel történt, szignifikáns táplálékfelvétel csökkenést eredményezett a másik két állatcsoporthoz viszonyítva. A kétféle citokin-kezelt csoport egyedeinek táplálékfelvétele ugyanakkor nem különbözött egymástól, azaz a P előkezelés nem védte ki az IL-1 $\beta$  indukálta anorexiát. A paracetamol illetve a kontroll oldat (PBS) önmagában nem befolyásolta az állatok rövid-távú táplálékfelvételét.

A hosszú-távú (12 órás) táplálékfelvételben a rövid-távú eredményeinkkel szemben nem találtunk szignifikáns eltérést a csoportok között. A táplálékfelvétel mértéke a citokin kezelt egyedekben megegyezett az agyi beadások előtti hosszú-távú értékeikkel, mely azt jelenti, hogy azokban a csoportokban, ahol a 2 órás táplálékfelvétel kisebb volt (IL-1, IL-1+P), ún. kompenzatórikus “ráevés” történt, azaz, a patkányok “behozták” a kontrollokhöz viszonyított ideiglenes (‘rövid-távú’) lemaradásukat.

#### *Intraperitonealis injekciók*

IL-1 $\beta$  i.p. injekciója, a centrális alkalmazásához hasonlóan, szignifikáns mértékben csökkentette a patkányok rövid-távú táplálékfelvételét. Számottevő redukció a táplálékfelvételben csak a citokin kezelt állatokban volt tapasztalható. Az intraperitonealisan adott P, szemben az orbitofrontalis kérgi alkalmazásával, lényegében teljesen kivédte az IL-1 $\beta$  i.p. injekciójának anorexigen hatását. A kontroll oldatok perifériás alkalmazása, a centrálishoz hasonló módon, nem befolyásolta a rövid-távú táplálékfelvételt.

Az i.p. kezelések - az orbitofrontalis kérgi mikroinjekciókhoz hasonlóan - nem idéztek elő változást az állatok hosszú-távú táplálékfelvételében.

### **3.2.2 Vízfelvétel**

Az állatok rövid-távú és hosszú-távú folyadékfelvételét vizsgálva nem találtunk szignifikáns eltérést az egyes csoportok között sem centrális, sem perifériás beadás következményeként.

## **3.3 Testhőmérséklet**

### *Orbitofrontalis kérgi mikroinjekciók*

A citokin centrális alkalmazása egyértelműen pyrogennek bizonyult. Az IL-1 $\beta$  közvetlen bilaterális orbitofrontalis kérgi mikroinjekciója szignifikáns testhőmérséklet emelkedést eredményezett, és a centrálisan alkalmazott P előkezelés sem befolyásolta a hypertermia kialakulását, azaz e nem-steroid gyulladáscsökkentő nem volt képes megakadályozni a citokin okozta testhőmérséklet emelkedés létrejöttét. A COX-gátló P önmagában, hasonlóan a kontroll oldathoz (PBS), nem idézett elő változást az állatok testhőmérsékletében.

### *Intraperitonealis injekciók*

Az adatok elemzése szignifikáns eltéréseket igazolt az állatcsoportok között. Két órával az IL-1 $\beta$  i.p. injekcióját követően a citokin kezelt állatok testhőmérséklete kontroll társaikéhoz viszonyítva számottevően magasabb volt. A perifériás P előkezelés, éles ellentétben centrális alkalmazásával, teljesen kivédte az i.p. IL-1 $\beta$  injekcióban részesült állatokban a hypertermia kialakulását. A P illetve a kontroll oldat (PBS) i.p. injekciója önmagában nem befolyásolta az állatok testhőmérsékletét.

## **3.4 Metabolikus változások**

### **3.4.1 Vércukorszint**

Az IL-1 $\beta$  közvetlen bilaterális orbitofrontalis kérgi mikroinjekciója elnyújtott, a cukorterhelés időtartamának nagy részében megfigyelhető, patológiás vércukorszint emelkedést eredményezett. A citokin kezelt állatok 0., 9. és 18. percben mért vércukor értékei nem különböztek kontroll

társaikétől: mind a CO, mind az IL-1 csoport cukorszintjei a fiziológiás tartományban maradtak. A terhelés 30. percétől azonban a két csoport vércukorgörbéjének lefutása, s így a görbék teljes időtartamra vonatkoztatott dinamikája lényeges eltérést mutatott. A citokin kezelt állatok vércukorszintjei szignifikánsan magasabbak voltak kontroll társaikéhoz viszonyítva, ráadásul az orbitofrontalis kérgi IL-1 $\beta$  mikroinjekcióban részesült patkányok vércukorszintje még a 120. percben is a patológias, diabeteses tartományban maradt. A citokin kezelt csoport vércukorgörbéjének alakulása jellemző eltérést mutatott a kontrollokéhoz viszonyítva: a vércukorszint emelkedése az előbbi állatokban elnyújtottabb volt, csúcsát csak a 30. percben érte el, s jelentősen nem is csökkent a tesztperiódus végéig. A kontroll patkányok görbéje ezzel szemben sokkal (12 perccel) korábban tetőzött, s a görbék leszálló szárának meredeksége is különbözött a két csoportban.

A szubakut fázisban (4 héttel a mikroinjekciókat követően) elvégzett GTT során nem találtunk szignifikáns eltérést az IL-1 és a CO csoport vércukor koncentrációi között, mindkét csoport vércukorgörbéi egységesen és mindvégig a fiziológiás tartományban maradtak, mely arra utal, hogy a centrálisan alkalmazott IL-1 $\beta$  nem gyakorolt hosszú-távú hatást, nem okozott tartós, visszafordíthatatlan változást a szénhidrátanyagcserében.

### **3.4.2 Hormonok plazmaszintje**

Az IL-1 $\beta$  orbitofrontalis kérgi mikroinjekcióját követő 10. percben vett vérminták insulin szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll csoport értékeihez képest. A leptin plazmakoncentrációjában ugyanakkor nem találtunk lényegi különbséget a két csoport között.

### **3.4.3 Metabolitok plazmaszintje**

Míg a plazma össz-koleszterin szintjében nem volt jelentős eltérés az IL-1 és a CO csoport között, addig a triglyceridek esetében szignifikáns csökkenést, a húgysav tekintetében viszont számottevő növekedést találtunk a citokin kezelt állatokban kontroll társaik plazmaértékeihez viszonyítva.

## **4. Megbeszélés**

**Mikroelektrofiziológiai eredményeink** kétségbevonhatatlanul bebizonyították, hogy az orbitofrontalis kéregben IL-1 $\beta$  érzékeny neuronok léteznek. Bár citokin érzékeny idegsejtek jelenlétét leírtak már a hypothalamus területén, **leleteink a szakirodalomban az elsők, melyek** - az emberhez filogenetikailag igen közeli főemlős fajban is - **az IL-1 $\beta$  közvetlen neuronális hatását igazolják a neocortex szintjén.**

A disszertáció alapját képező **magatartási-metabolikus kísérletsorozatunkban**, ugyancsak **elsőként a szakirodalomban**, mélyreható és sokrétű homeosztatiszikus változásokat bizonyítottunk: **az IL-1 $\beta$  kétoldali orbitofrontalis kérgi mikroinjekcióját követően táplálékfelvétel csökkenést, testhőmérséklet emelkedést és sajátos metabolikus eltéréseket figyeltünk meg.** A citokin intraperitonealis illetve icv adminisztrációja nyomán táplálkozási, termoregulációs és metabolikus zavarokról korábban is beszámoltak már, az IL-1 $\beta$  közvetlen orbitofrontalis kérgi mikroinjekciójának hatására bekövetkező, a homeosztázis centrális szabályozását alapvetően érintő változásokra vonatkozóan azonban adatok mindeddig nem álltak rendelkezésünkre.

### **4.1 IL-1 $\beta$ mechanizmusok az OBF-ben**

A citokinek mediálta szabályozó mechanizmusok meglete régóta ismert mind a periférián, mind a KIR-ben (29). Az IL-1 $\beta$  receptor széleskörű intracerebrális eloszlása és a - többek között orbitofrontalis kérgi - neuronok sejtestén is igazolt lokalizációja (1, 5) alapján felmerül, hogy az IL-1 $\beta$  közvetlenebbül érintett az agyi működésekben, mint korábban gondoltuk. Külön hangsúlyt kapnak azon újabb vizsgálati leletek, melyek e primer citokin általános regulációs jelentőségét támasztják alá az OBF területén is (34, 35).

Mindezen adatok tükrében különösen fontosak legújabb **mikroelektrofiziológiai eredményeink**, melyek **a rágsáló és főemlős orbitofrontalis kérgében IL-1 $\beta$ -ra specifikus válaszkészséget mutató neuronok jelenlétét igazolták.**

Az OBF-ről a sensoromotoros integráció, percepció, motiváció s a tanulás szabályozásában betöltött szerepén túlmenően jól ismert, hogy a testtömeg, a táplálék- és folyadékfelvétel és az anyagcsere szabályozásában is fontos szerepet tölt be (18).

***Így, a fenti adatokra alapozva, ésszerűnek tűnik a felvetés, miszerint az IL-1 $\beta$  mediálta orbitofrontalis kérgi mechanizmusok fontos szerepet játszhatnak a homeosztázis központi szabályozásában.***

## 4.2 Táp- és vízfelvétel

Az OBF-ről tehát már korábban kimutatták, hogy részt vesz a táplálék- és folyadékfelvétel központi szabályozásában (18). Több humán vizsgálat eredményei alapján is tudjuk, hogy az éhség és jóllakottság során bekövetkező, nemtől és testtömegtől függő kognitív és emocionális folyamatok központi szabályozásában a prefrontális kéreg illetve az OBF fontos szerepet tölt be. Ezen funkciói egyrészt közvetlenül a PFC ventrolateralis részére lokalizálódó működéseken, másrészt a táplálkozás központi szabályozásában közvetlenül involvált agyi régiókkal való reciprok kölcsönkapcsolatain keresztül valósulnak meg (12, 17, 26).

A primer citokin IL-1 $\beta$ , sokrétű egyéb hatásai mellett, a táplálékfelvétel és az étvágy mérséklődését váltja ki, testtömeggyarapodás csökkenést, sőt, akár testtömegvesztést idéz elő (8, 28). Ezen anorexigen táplálkozási változások mind perifériás, mind pedig icv illetve intrahypothalamicus alkalmazását követően megfigyelhetők.

Mindeddig nem álltak rendelkezésünkre kísérleti adatok az IL-1 $\beta$  közvetlen neocorticalis, táplálkozási magatartás szabályozásában betöltött szerepéről. **Jelen kísérletsorozatunk eredményei az elsők, melyek igazolják az OBF-be juttatott bilaterális IL-1 $\beta$  mikroinjekciók rövid-távú táplálékfelvételt csökkentő (anorexigen) hatását.** Az orbitofrontális kérgi citokin mediálta folyamat regulációs erejét különösen hangsúlyozza az a tény, hogy a táplálékfelvétel csökkenés az előzetes, 24 órás táplálékmegvonás ellenére megfigyelhető volt.

A tünetek specificitását jelen tanulmányunkban aláhúzza az a tény, hogy a táplálékfelvétellel szemben *a folyadékfelvételben nem tapasztaltunk szignifikáns változást*. Saját megfigyeléseink és a citokint icv alkalmazó kísérletek hasonló eredményei alapján eltérő celluláris mechanizmusokat feltételezünk e két magatartási entitás szabályozásában.

A táplálkozásban oly fontos szerepet játszó ízlelés, mint a táplálék elfogyaszthatósága, nutritív értéke és hedonikus jelentősége egyidejű megítélésének legfontosabb exogén chemosensoros folyamata, szorosan kötődik a másodlagos íz-kéregként is funkcionáló OBF-hez (32). **Jelen kísérletsorozatunk leletei a szakirodalomban elsőként igazolják íz-válaszkészséget mutató citokin érzékeny neuronok orbitofrontális kérgi jelenlétét.** Munkacsoportunk több vizsgálata szerint az orbitofrontális kéreg íz-érzékeny neuronjai döntően az ún. GM idegsejtek között találhatók (10, 15). Az íz-információkkal együtt szag-információk is konvergálnak az OBF számos íz-reaktív neuronján. Az ízek és a szagok mellett az OBF idegsejtjei számára ugyanakkor releváns inger a táplálék látványa és textúrája is. Az íz-információk táplálkozási magatartásban történő megfelelő adaptív hasznosítása ugyancsak az orbitofrontális kérgi neuronhálózat épségét feltételezi. Korábbi kísérleteinkben a kondicionált íz-averziós tanulási képesség vagy a már megtanult viselkedés zavarát tapasztaltuk OBF léziót követően (13).



*Mindezen fenti megfontolások alapján igazoltnak tekinthető, hogy a táplálkozási magatartás központi szabályozásának összetett folyamataiban az orbitofrontalis kérgi IL-1 $\beta$  mechanizmusok igen mélyrehatóan érintettek.*

#### **4.3 Testhőmérséklet**

A primer citokin IL-1 $\beta$  perifériás (i.p.) és centrális (icv) adminisztrációjának lázat indukáló volta ma már egyaránt jól ismert (29). Ezeken túl azonban lokális, a hypothalamus több területén végzett mikroinjekcióinak hypertermiát kiváltó hatását is igazolták már (6). *Az IL-1 $\beta$  neocorticalis alkalmazását követő hasonló (rövid-távú) pyrogen szerepét mindeddig nem írták le, jelen kísérletsorozatunk tehát elsőként igazolja a patkány OBF-be mikroinjekcióval juttatott IL-1 $\beta$  jelentős magtemperatúra emelő hatását.*

A testhőmérséklet változására tüzelési frekvenciájukat megváltoztató neuronokat korábban leírtak már a fent említett elülső hypothalamus területeken. Bár hasonló thermosensitiv idegsejtek neocorticalis jelenlétéről mindezideig nem rendelkezünk adatokkal, jól ismert ugyanakkor, hogy az OBF-ben végzett elektromos ingerlés vagy elektrolytikus lézió jellemző testhőmérséklet változást okoz kutyákban és főemlősökben is.

Kísérletsorozatunkban, hasonlóan mások eredményeihez, a lázkeltő és anorexigen hatás párhuzamosan jelentkezett, azonban léteznek tanulmányok, melyek egyértelmű elkülönülést mutattak ki e két homeosztatisz entitás IL-1 $\beta$  mediálta mechanizmusában. Régóta tudjuk, hogy a citokin centrális pyrogen hatása megemelkedett metabolikus aktivitással és a barna zsírszövet fokozott metabolizmusával társul (4). Az anorexiával együtt fellépő anyagcserefokozódás az élő szervezet energiaegyensúlyának negatív irányba való eltolódását vonja maga után, mely hosszú távon a test energia raktárainak kimerüléséhez vezethet. Itt kell felhívni a figyelmet arra a jól ismert klinikai tapasztalatra, hogy a cachexia kifejlődése gyakori kísérőjelensége a citokin-mechanizmusokat aktiváló krónikus fertőzéseknek és daganatos folyamatoknak.

#### **4.4 Paracetamol IL-1 $\beta$ kiváltotta táplálkozási és testhőmérsékleti változásokra gyakorolt befolyása**

Adatok sokasága támasztja alá, hogy prosztaglandin mediálta folyamatok fontos szerepet játszanak az IL-1 $\beta$  homeosztatisz hatásaiban (8, 30). Bár a vizsgálatok nagy része a ciklooxygenáz mechanizmusok általános szerepét feltételezi a hatások hátterében, a prosztaglandin szintézist blokkoló ibuprofen icv alkalmazásakor például kiderült, hogy megakadályozta ugyan a

táplálékfelvétel csökkenését, nem befolyásolta viszont a citokin kiváltotta testhőmérséklet emelkedést. Hasonlóképpen a prosztaglandin mechanizmusok specifikus jelentőségére utal, hogy az IL-1 anorexigen hatása az arachidonsav-kaszkádot alapvetően befolyásoló anyagokat (linolénsav, eikozapentaénsav, dokozaheksaénsav) tartalmazó halolajjal kivédhető volt patkányokban (8).

A thermogenesis kapcsán meg kell említenünk, hogy CRF receptor antagonistával vagy neutralizáló antitesttel patkányban és egérben kivédhető volt az IL-1 $\beta$ , az IL-6 illetve az IL-8 okozta pyrogenesis, ezzel szemben az IL-1 $\alpha$  és a TNF- $\alpha$  indukálta lázat e kezelés egyáltalán nem gyengítette. E leletek két vagy több különböző útvonal lehetőségét vetették fel a citokinek indukálta aktív thermogenesisben. A CRF a thermogenesis útvonalában feltételezhetőleg a PG-ok utáni ponton hat. Ciklooxygenáz inhibitorokkal nem lehetett blokkolni a hatását, ugyanakkor CRF receptor antagonista PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -val való együttes injekciója, szemben a PGE<sub>2</sub>-vel, kivédte a testhőmérséklet emelkedést. Ez alapján két útvonal mindenképpen valószínűsíthető, nevezetesen az egyik az IL-1 $\beta$  és IL-6 stimulálta PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  és CRF szintézisen, a másik pedig az IL-1 $\alpha$  és TNF- $\alpha$  indukálta PGE<sub>2</sub> termelődésen keresztül, függetlenül a CRF-től. Ezek mellett pl. a IL-8 által közvetlenül indukált CRF produkció és számos ez idáig részleteiben még fel nem tárt mechanizmus is feltételezhető.

**Kísérletsorozatunkban,** a korábban említett tanulmányokhoz hasonlóan, **a COX gátló paracetamol i.p. injekciója egyaránt kivédte a citokin anorexigen és pyrogen hatását. A P és az IL-1 $\beta$  közvetlen orbitofrontalis kérgi alkalmazása esetén ugyanakkor ezen megelőző (gátló) hatás egyik homeosztatisztikus entitás esetén sem volt megfigyelhető.** A kísérletünkben használt P-ról napjainkban igazolták, hogy a COX-1 és COX-2 enzimekre gyakorolt részleges gátló hatásán túl lényegében teljes mértékben, specifikusan blokkolja a COX-3 enzimet (3). Ezzel kapcsolatban különösen említésre méltó, hogy Lugarini és mtsai (20) egy COX-2 specifikus blokkolóval sikeresen gátolták a bakteriális lipopoliszacharid alkalmazásával kiváltott anorexiát és hyperthermiát. Figyelembe véve, hogy a fentiekén túl foszfolipáz A<sub>2</sub> és lipoxigenáz mechanizmusok szerepe is felvetődött ezen működésekben, ***megalapozottnak tűnik a feltételezés, hogy igen komplex, valószínűsíthetően hierarchikusan szerveződő citokin mediálta szabályozó folyamatok vesznek részt a táplálékfelvétel és az energiaforgalom fenntartásában.***

#### **4.5 Metabolikus változások**

Kísérleti eredményeink egyértelműen bizonyították, hogy az IL-1 $\beta$  orbitofrontalis kérgi mikroinjekciója komplex metabolikus zavar kialakulásához vezet. Az akut stádiumban diabetes-szerű csökkent glukóz tolerancia mellett alacsony plazma insulin koncentrációt,

**továbbá csökkent plazma triglycerid, ugyanakkor emelkedett plazma húgysav szintet találtunk a citokin kezelt állatokban.**

Ma már széles körben ismert, hogy a szisztémásan vagy centrálisan alkalmazott citokinek mélyreható változást okoznak a szénhidrát metabolizmusban (19, 33). Az adatok mindazonáltal ellentmondóak, az eltérések iránya és pontos mechanizmusa még nem teljesen tisztázott.

Számos tanulmány mutatott rá a citokin és leptin moduláció szoros kapcsolatára a homeosztatikus szabályozó folyamatokban (21). Bár kísérletsorozatunkban nem találtunk változást a leptin plazma koncentrációjában, fontos megjegyeznünk, hogy leptin perifériás alkalmazását követően IL-1 $\beta$  transzkripció fokozódást figyeltek meg számos agyi régióban, többek között kérgi területeken is. E leletek és saját eredményeink funkcionális jelentőségét erősíti az a tény, hogy az insulin, a leptin, sőt, a triglyceridek szintje is alacsonyabb volt IL-1 $\beta$ -receptor-antagonista (IL-1 $\beta$  Ra) deficiens egerekben, mint egészséges társaikban. Mindezekon túlmenően klinikai vizsgálatokban az IL-1 $\beta$  Ra szekretált típusának extrém magas plazma koncentrációját figyelték meg hyperleptinaemias, insulin rezisztens, elhízott betegek vérében.

Zsírsanyagcsere zavart, dyslipidaemiát saját kísérleteinkben is megfigyeltünk az IL-1 $\beta$  orbitofrontalis kérgi mikroinjekcióját követően. A triglyceridek plazma koncentrációja a citokin kezelt patkányok esetében a kontrollokénál szignifikánsan alacsonyabb volt. Ezen eredményeink összhangban vannak azon korábbi adatokkal, melyek csökkent triglycerid szintet igazoltak nagy mennyiségű IL-1 $\beta$  szignál hatására STZ kiváltotta diabeteses illetve IL-1 Ra deficiens egérben.

Metabolikus vizsgálataink egy másik fontos eredménye az IL-1 $\beta$  orbitofrontalis kérgi mikroinjekciójának hatására bekövetkező plazma húgysav koncentráció emelkedés volt. A citokinekről bebizonyosodott, hogy a struktúrfehérjék redisztribúcióját (és degradációját) váltják ki (7). Ezen folyamatok hyperurikaemiát okozhatnak, mely elegendő hosszú ideig fennállva hypertonia kialakulásához vezethet.

***Jelen és a szakirodalmi adatokkal összevetett korábbi megállapításaink mind egyöntetűen arra utalnak, hogy az orbitofrontalis kéreg IL-1 $\beta$  mechanizmusai az alapvető életműködések szolgáló táplálékfelvételi, hőháztartási és metabolikus folyamatok több szabályozási szintjén is meghatározó szerepet játszanak a homeosztatikus egyensúly biztosításában.***

#### **4.6 Neuronális háttér**

Az eddigiek alapján nyilvánvaló, hogy a citokinek perifériásan vagy icv alkalmazva számos regulációs folyamatot indukálnak. Több előagyi struktúra esetében is jól ismertek az IL-1 $\beta$  mikroinjekciójának komplex homeosztatikus hatásai (29). Az IL-1 $\beta$  agyszövetbe juttatása - a

preopticus areába, a paraventricularis magba vagy a ventromedialis hypothalamus magba - a homeosztatikus kontroll speciális lokális mechanizmusaira világított rá (2, 25). Hasonló következményei voltak saját vizsgálatainkban az IL-1 $\beta$  orbitofrontalis kérgi mikroinjekciójának (11, 24). Jelen tanulmányunk, elsőként a szakirodalomban, bizonyítékokkal szolgál arra nézve, hogy e primer citokin közvetlen neocorticalis alkalmazása sokrétű homeosztatikus eltéréseket eredményez: az OBF-be juttatott IL-1 $\beta$  mikroinjekciót követően a táplálékfelvétel csökkenését, a testhőmérséklet emelkedését és metabolikus eltéréseket tapasztaltunk.

Mi lehet a közös neurális alapja ezen a KIR számos struktúrájában is kiváltható homeosztatikus változásoknak? Citokinekre válaszkészséget mutató idegsejteket már több hypothalamus területen sikerült elvezetni (9, 30), s kísérleteink eredményei bizonyítékot szolgáltatottak IL-1 $\beta$  érzékeny neuronok jelenlétére az orbitofrontális kéregben is (23). Mindezen diencephalis és neocorticalis citokin érzékeny idegsejtek jelentős hányadáról bebizonyosodott, hogy D-glukózra ugyancsak megváltoztatja tüzelését.

Mindamellet, hogy az e változásokat létrehozó primer citokin „támadáspontjaként” azonosított neuronok nagyrésztének glukóz monitorozó voltára fény derült, ma még keveset tudunk az IL-1 $\beta$  érzékeny idegsejtek egyéb neurokémiai sajátosságairól. Jelen vizsgálatainkban az orbitofrontalis kérgi citokin szenzitív neuronok sokrétű neurotranszmitter érzékenységet sikerült igazolnunk. Egy újabb tanulmány citokin triggerelte specifikus Fos indukciót mutatott ki POMC-t és NPY-t expresszáló neuronokban a nucleus arcuatusban. Ezen megfigyelés ugyancsak összhangban áll a fenti megfontolásunkkal, mivel a hypothalamus GM neuronjairól kimutatták, hogy azok lokális neuropeptid mechanizmusokban is mélyen érintettek.

***Az orbitofrontalis kéreg IL-1 $\beta$  mediálta, adaptív válaszai valószínűsíthetően tehát ezen chemosensoros idegsejtek összetett, hierarchikusan szerveződő hálózata (16, 27), az ún. GMSH elemein keresztül - endogen humoralis-visceralis jelek és exogen sensoros, percepció, valamint motivációs információk integrálása révén - alapvető szerepet játszanak a szervezet homeosztázisának fenntartásában.***

### III. Általános következtetések; új irányok

Eredményeink tanúsága szerint az OBF-be juttatott IL-1 $\beta$  mikroinjekció eltéréseket okozott az állatok táplálékfelvételi magatartásában, testhőmérséklet szabályozásában, továbbá a szénhidrát- és zsíryanycsere komplex zavarához vezetett. Ezen leleteink és mikroelektrofiziológiai megfigyeléseink arra engednek következtetni, hogy az OBF specifikus idegelemei - az IL-1 $\beta$ -érzékeny GM neuronok - alapvető módon érintettek e működésekben. Az orbitofrontalis kéreg a hierarchikusan felépülő, citokin mediálta folyamatokat involváló szabályozó rendszernek természetesen csak egy adott, de igen fontos integratív szintjét képviseli, úgy tűnik azonban, hogy e neocorticalis struktúra - akár a citokin-egyensúly megbomlása miatt bekövetkező - diszfunkciója gyakorlatilag a teljes homeosztázis felborulásához vezet.

A modern társadalmakban - hazánkban is - a riasztó morbiditási és mortalitási statisztikák nyomán számos táplálkozási és anyagcsere betegség, illetve sajnálatos módon a különféle gyulladásos vagy éppen daganatos megbetegedések népegészségügyi jelentősége egyre jobban felértékelődik. Így a kóros elhízás vagy éppen soványság, a diabetes mellitus, a metabolikus szindróma, különböző szív- és érrendszeri megbetegedések, tumoros elváltozások, különböző ún. autoimmun háttérű betegségek, stb., a mindennapi orvosi gyakorlat számára is növekvő jelentőségűek. Kezelésükben ma még nem tapasztalható átütő siker. Ennek egyik oka lehet a sok esetben egyoldalú, csak a perifériás eltéréseket figyelembe vevő szemléletmód. Kutatási eredményeink alapvető következtetése e tekintetben éppen az, hogy a fent említett kórfolyamatok háttérében - elsődleges vagy éppen következményes okként - központi idegrendszeri eltérés is állhat, melyben az OBF működési zavarai alapvető szerepet játszanak.

Mindezek alapján reméljük, hogy a homeosztatisz folyamatok szabályozásában résztvevő idegrendszeri struktúrák - így az OBF - további széleskörű, főképp funkcionális vizsgálata áttörő, szemléletet változtató új eredményeket hozhat, melyeknek bizonyosan lesznek terápiás konzekvenciái a fent említett betegségek tekintetében is.

## Irodalomjegyzék

1. Bandtlow CE, Meyer M, Lindholm D, Spranger M, Heumann R, and Thoenen H. Regional and cellular codistribution of interleukin 1 beta and nerve growth factor mRNA in the adult rat brain: possible relationship to the regulation of nerve growth factor synthesis. *Journal of Cell Biology* 111: 1701-1711, 1990.
2. Chance WT and Fischer JE. Aphagic and adipsic effects of interleukin-1. *Brain Research* 568: 261-264, 1991.
3. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, and Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99: 13926-13931, 2002.
4. Dascombe MJ, Rothwell NJ, Sagay BO, and Stock MJ. Pyrogenic and thermogenic effects of interleukin 1 beta in the rat. *American Journal of Physiology* 256: E7-11, 1989.
5. Farrar WL, Kilian PL, Ruff MR, Hill JM, and Pert CB. Visualization and characterization of interleukin 1 receptors in brain. *Journal of Immunology* 139: 459-463, 1987.
6. Fernandez-Alonso A, Benamar K, Sancibrian M, Lopez-Valpuesta FJ, and Minano FJ. Role of interleukin-1 beta, interleukin-6 and macrophage inflammatory protein-1 beta in prostaglandin-E2-induced hyperthermia in rats. *Life Sciences* 59: PL185-190, 1996.
7. Fong Y, Moldawer LL, Marano M, Wei H, Barber A, Manogue K, Tracey KJ, Kuo G, Fischman DA, Cerami A, and et al. Cachectin/TNF or IL-1 alpha induces cachexia with redistribution of body proteins. *American Journal of Physiology* 256: R659-665, 1989.
8. Hellerstein MK, Meydani SN, Meydani M, Wu K, and Dinarello CA. Interleukin-1-induced anorexia in the rat. Influence of prostaglandins. *Journal of Clinical Investigation* 84: 228-235, 1989.
9. Hori T, Shibata M, Nakashima T, Yamasaki M, Asami A, Asami T, and Koga H. Effects of interleukin-1 and arachidonate on the preoptic and anterior hypothalamic neurons. *Brain Research Bulletin* 20: 75-82, 1988.
10. Karadi Z, Egyed R, Hernadi I, Lukats B, and Lenard L. Integrative processing of endogenous and exogenous chemical signals by glucose-monitoring neurons of the primate orbitofrontal cortex. *Appetite* 31: 263, 1998.
11. Karadi Z, Egyed R, and Lukats B. Involvement of the orbitofrontal cortex (OBF) in the central homeostatic regulation. *Journal of Physiology* 526: 169-170, 2000.
12. Karadi Z, Faludi B, Hernadi I, and Lenard L. Role of forebrain glucose-monitoring neurons in the central control of feeding: II. Complex functional attributes. *Neurobiology* 3: 241-256, 1995.
13. Karadi Z, Hernadi I, Varju G, Egyed R, and Lenard L. Microlesions of the ventrolateral prefrontal cortex ('OBF') alter feeding behavior in the rat. *European Journal of Neuroscience Supplement* 9: 118, 1996.
14. Karadi Z, Lukats B, Egyed R, and Lenard L. Homeostatic alterations after intrapallidal microinjection of interleukin-1 $\beta$  in the rat. *Appetite* (in Press) doi:10.1016/j.appet.2004.11.001, 2005.
15. Karadi Z, Lukats B, Papp S, Szalay C, Egyed R, Lenard L, and Takacs G. Involvement of forebrain glucose-monitoring neurons in taste information processing: electrophysiological and behavioral studies. *Chemical Senses* 30: i168-i169, 2005.
16. Karadi Z, Lukats B, Papp S, Takacs G, Egyed R, and Lenard L. The central glucose-monitoring neural network: major protector of the adaptive homeostatic balance for well being of the organism. In: *International Congress Series*, edited by Nakagawa H, Ishii K and Miyamoto H: Elsevier, 2004, p. 30-33.

17. Karadi Z, Oomura Y, Nishino H, Scott TR, Lenard L, and Aou S. Complex attributes of lateral hypothalamic neurons in the regulation of feeding of alert rhesus monkeys. *Brain Research Bulletin* 25: 933-939, 1990.
18. Kolb B. Functions of the frontal cortex of the rat: a comparative review. *Brain Research* 320: 65-98, 1984.
19. Lang CH and Dobrescu C. Interleukin-1 induced increases in glucose utilization are insulin mediated. *Life Sciences* 45: 2127-2134, 1989.
20. Lugarini F, Hrupka BJ, Schwartz GJ, Plata-Salaman CR, and Langhans W. A role for cyclooxygenase-2 in lipopolysaccharide-induced anorexia in rats. *American Journal of Physiology* 283: R862-868, 2002.
21. Luheshi GN, Gardner JD, Rushforth DA, Loudon AS, and Rothwell NJ. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96: 7047-7052, 1999.
22. Luheshi GN and Rothwell N. Cytokines and fever. *International Archives of Allergy and Immunology* 109: 301-307, 1996.
23. Lukats B, Egyed R, and Karadi Z. Single neuron activity changes to interleukin-1b in the orbitofrontal cortex of the rat. *Brain Research* 1038: 243-246, 2005.
24. Lukats B, Egyed R, Lenard L, and Karadi Z. Homeostatic alterations induced by interleukin-1b microinjection into the orbitofrontal cortex in the rat. *Appetite (submitted)*, 2005.
25. Morimoto A, Watanabe T, Sakata Y, and Murakami N. Leukocytosis induced by microinjection of endogenous pyrogen or interleukin-1 into the preoptic and anterior hypothalamus. *Brain Research* 475: 345-348, 1988.
26. Oomura Y. Input-output organization in the hypothalamus relating to food intake behavior. In: *Handbook of the hypothalamus*, edited by Morgane P and Panksepp J. New York: Marcel Dekker, 1980, p. 557-620.
27. Oomura Y and Yoshimatsu H. Neural network of glucose monitoring system. *Journal of the Autonomic Nervous System* 10: 359-372, 1984.
28. Plata-Salaman CR. Immunomodulators and feeding regulation: a humoral link between the immune and nervous systems. *Brain, Behavior, and Immunity* 3: 193-213, 1989.
29. Plata-Salaman CR. Immunoregulators in the nervous system. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 15: 185-215, 1991.
30. Plata-Salaman CR, Oomura Y, and Kai Y. Tumor necrosis factor and interleukin-1 beta: suppression of food intake by direct action in the central nervous system. *Brain Research* 448: 106-114, 1988.
31. Plata-Salaman CR, Sonti G, Borkoski JP, Wilson CD, and French-Mullen JM. Anorexia induced by chronic central administration of cytokines at estimated pathophysiological concentrations. *Physiology and Behavior* 60: 867-875, 1996.
32. Rolls ET. The orbitofrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences* 351: 1433-1443; discussion 1443-1434, 1996.
33. Stith RD and Templer LA. Peripheral endocrine and metabolic responses to centrally administered interleukin-1. *Neuroendocrinology* 60: 215-224, 1994.
34. Toyooka K, Watanabe Y, Iritani S, Shimizu E, Iyo M, Nakamura R, Asama K, Makifuchi T, Kakita A, Takahashi H, Someya T, and Nawa H. A decrease in interleukin-1 receptor antagonist expression in the prefrontal cortex of schizophrenic patients. *Neuroscience Research* 46: 299-307, 2003.
35. Turrin NP, Gayle D, Ilyin SE, Flynn MC, Langhans W, Schwartz GJ, and Plata-Salaman CR. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine mRNA induction in the periphery and brain following intraperitoneal administration of bacterial lipopolysaccharide. *Brain Research Bulletin* 54: 443-453, 2001.

## Saját tudományos közlemények

### I. Folyóiratcikkek

#### A. A disszertációhoz kapcsolódó cikkek

1. **Balázs Lukáts**, Róbert Egyed, Zoltán Karádi (2005). Single neuron activity changes to interleukin-1 $\beta$  in the orbitofrontal cortex of the rat. *Brain Research* 1038(2): 243-246 **IF 2,474**
2. **Balázs Lukáts**, Róbert Egyed, László Lénárd and Zoltán Karádi (2005). Homeostatic alterations induced by interleukin-1 $\beta$  microinjection into the orbitofrontal cortex in the rat. *Appetite* (in Press) **IF 1,441**
3. Zoltán Karádi, **Balázs Lukáts**, Szilárd Papp, Csaba Szalay, Róbert Egyed, László Lénárd and Gábor Takács (2005). Involvement of forebrain glucose-monitoring neurons in taste information processing: Electrophysiological and behavioral studies. *Chemical Senses* 30(suppl 1): i168-i169 **IF 2,691**
4. Zoltán Karádi, **Balázs Lukáts**, Róbert Egyed and László Lénárd (2005). Homeostatic alterations after intrapallidal microinjection of interleukin-1 $\beta$  in the rat. *Appetite* (in press) doi:10.1016/j.appet.2004.11.001 **IF 1,441**

#### B. Egyéb cikkek

1. Karádi Zoltán, **Lukáts Balázs**, Degrell Péter, Molnár Gergő Attila, Nagy Judit, Wittman István (2003). Metabolic and feeding disturbances after ventromedial hypothalamic methylglyoxal microinjection in the laboratory rat. *Diabetologica Hungarica*, 11(2):177-188. (in Hungarian)
2. Degrell Péter, Karádi Zoltán, **Lukáts Balázs**, Wagner Zoltán, Molnár Gergő Attila, Nagy Judit, Wittman István (2003). Morphology of the early renal damage in an experimental metabolic syndrome induced by intracerebral methylglyoxal microinjection. *Diabetologica Hungarica*, 11(2):189-199. (in Hungarian)
3. Z. Keszthelyi, T. Past, **B. Lukáts**, K. Koltai, Z. Karádi (2004). The central effect of chromium on glucose metabolism. *Pharmacopsychiatry* 37(5):242. **IF 2,777**

### II. Könyvrészlet

1. Karádi, Z., **Lukáts, B.**, Papp, S., Takács, G., Egyed, R., & Lénárd, L. (2004). The central glucose-monitoring neural network: major protector of the adaptive homeostatic balance for well being of the organism. In H. Nakagawa, K. Ishii, & H. Miyamoto (Eds.), *International Congress Series* (Vol. 1269, pp. 30-33): Elsevier.



### III. Konferencia összefoglalók

#### A. Referált folyóiratban megjelent összefoglalók

1. Varjú, G., R. Egyed, **B. Lukáts** and Z. Karádi: Modulation of the central feeding control after pallidal administration of IL-1 $\beta$  in the rat. *Neurobiology* 5(1): 224, 1997.
2. Varjú, G., R. Egyed, I. Hernádi, **B. Lukáts** and L. Lénárd: Responses of forebrain neurons to IL-1 $\beta$  in the rat and rhesus monkey. *Neurobiology* 5(1): 225, 1997.
3. Egyed, R., Varjú, G., **Lukáts, B.** and Karádi, Z.: Effect of bilateral kainate microlesions of the globus pallidus on blood glucose level in the rat. *Neurobiology*, 6(2): 185, 1998.
4. Egyed, R., **Lukáts, B.**, Deres, P., Friedszám, E. and Karádi, Z.: Diabetes (type II)-like metabolic deficits elicited by microelectrophoretic kainate lesions of the globus pallidus in the rat. *Appetite* 31(2): 267, 1998.
5. Karádi, Z., Egyed, R., **Lukáts, B.**, Deres, P. and Lénárd, L.: Differential anorexigenic and hyperthermic consequences of bilateral IL-1 $\beta$  microinjections into the ventral-lateral prefrontal cortex (OBF) in the rat. *Appetite* 31(2): 233, 1998.
6. Karádi, Z., Egyed, R., Hernádi, I., **Lukáts, B.** and Lénárd, L.: Integrative processing of endogenous and exogenous chemical signals by glucose-monitoring neurons of the primate orbitofrontal cortex. *Appetite* 31(2): 263, 1998.
7. Karádi, Z., Egyed, R., Friedszám, E. and **Lukáts, B.**: Streptozotocin: a specific modulator (and diabetes-inducing 'toxin') of forebrain glucose-monitoring neurons. *Appetite* 31(2): 269, 1998.
8. Karádi, Z., Egyed, R., **Lukáts, B.**, Friedszám, E. and Lénárd, L.: Homeostatic effects and metabolic consequences of bilateral IL-1 $\beta$  microinjections into the orbitofrontal cortex in the rat. *Neurobiology* 7(3): 337, 1999.
9. Egyed, R., **Lukáts, B.**, Friedszám, E. and Karádi, Z.: Streptozotocin: a specific modulator (diabetogenic toxin?) of forebrain glucose-monitoring neurons in the rat and rhesus monkey. *Neurobiology* 7(3): 300-301, 1999.
10. Egyed, R., **Lukáts, B.** and Karádi, Z.: Streptozotocin microinjection into the ventromedial hypothalamus evokes diabetes-like metabolic changes. *Neurobiology* 8(3-4): 309, 2000.
11. Egyed, R., **Lukáts, B.**, Karádi Z.: Ventromedial hypothalamic streptozotocin microinjection induces diabetes-like metabolic changes. *European Journal of Neuroscience* 12(Suppl. 11): 158, 2000.
12. Egyed, R., **Lukáts, B.**, Karádi, Z.: Diabetes mellitus-like metabolic deficits elicited by ventromedial hypothalamic streptozotocin microinjection. *The Journal of Physiology* 526 P: 173-174, 2000.

13. Karádi, Z., Egyed, R., **Lukáts, B.**: Involvement of the orbitofrontal cortex (OBF) in the central homeostatic regulation. *The Journal of Physiology* 526 P: 169-170, 2000.
14. Egyed R., **Lukáts B.** és Karádi Z.: Role of the forebrain glucose-monitoring neuronal network in the central regulation of foodintake and metabolism. *Diabetologia Hungarica* 8(Suppl. 1): 16, 2000.
15. Degrell, Péter, Wittman, István, Karádi, Zoltán, **Lukáts, Balázs**, Wagner, Zoltán and Nagy, Judit: Relationship between the amount of rennin in the renal papillas and the local fibrosis in diabetes mellitus. *Hypertonia és Nephrologia*, 5(Suppl. 3): 85, 2001.
16. Karádi, Z., **Lukáts, B.**, Wittmann, I., Degrell, P., Kocsis, B. and Nagy, J.: Homeostatic alterations after methylglyoxal microinjection into the ventromedial hypothalamic nucleus of the rat. *Neurobiology* 9(3-4): 206-207, 2001.
17. **Lukáts, B.** Megyeri, T., Lenzser, G., Papp, Sz., Szalay, Cs., Juharosi, Gy., Ságodi, L., Egyed, R. and Karádi, Z.: Gustatory disturbances after streptozotocin microinjection into the orbitofrontal cortex (OBF) in the rat. *Neurobiology* 9(3-4): 226, 2001.
18. Lenzser, G., **Lukáts, B.**, Papp, Sz., Megyeri, T., Szalay, Cs., Juharosi, Gy., Ságodi, L., Egyed, R. and Karádi, Z.: Feeding consequences and taste reactivity of ventromedial hypothalamic streptozotocin microinjection in the rat. *Neurobiology* 9(3-4): 223-224, 2001.
19. Papp, Sz., **Lukáts, B.**, Szalay, Cs., Göde, J., Hernádi, I., Kellényi, L. and Karádi, Z.: Taste-responsive neurons in the nucleus accumbens of the rat. *Neurobiology* 9(3-4): P. 347-348, 2002.
20. Z. Karádi., **B. Lukáts**, I. Wittmann, P. Degrell, B. Kocsis, J. Nagy: Methylglyoxal induced dysfunctions of the ventromedial hypothalamic nucleus in the rat. *Diabetologia* 45(Suppl. 2): 182, 2002.
21. **Lukáts, B.**, Sz. Papp, Cs. Szalay, J. Göde, L. Lénárd and Z. Karádi: Gustatory neurons in the nucleus accumbens and the mediodorsal prefrontal cortex of the rat. *Acta Physiologica Hungarica* 89(1-3): 250, 2002.
22. Z. Karádi, **Lukáts, B.**, Sz. Papp, Cs. Szalay, J. Göde, L. Lénárd: New sites of the central glucose-monitoring system: the nucleus accumbens and the mediodorsal prefrontal cortex. *Acta Physiologica Hungarica* 89(1-3): 245, 2002.
23. **Lukáts, B.**, Papp, Sz., Juharosi, Gy., Ságodi, L., Takács, G., Szalay, Cs. and Karádi, Z.: Homeostatic disturbances after intrahypothalamic IL-1 $\beta$  microinjection. *Clinical Neuroscience/Ideggyógyászati Szemle* 56(Suppl. 2): 55, 2003.
24. Papp, Sz., **Lukáts, B.**, Ságodi, L., Takács, G., Lénárd, L. and Karádi, Z.: Glucose-monitoring neurons in the mediodorsal prefrontal cortex of the rat. *Clinical Neuroscience/Ideggyógyászati Szemle* 56(Suppl. 2): 68, 2003.
25. Karádi, Z., **Lukáts, B.**, Papp, Sz., Lénárd, L. and Takács, G.: Complex -‘endogenous’ and ‘exogenous’ - chemosensitivity is a general characteristic of glucose-monitoring neurons in the rat forebrain. *Appetite* 40: 340, 2003.

26. Karádi, Z., **Lukáts, B.**, Papp, Sz., Takács, G., Lénárd, L., Egyed, R., Szalay, Cs., Rábai, M.: The forebrain glucose-monitoring neural network: Multiple roles in the central homeostatic regulation. *Clinical Neuroscience/Ideggyógyászati Szemle* 58(Suppl. ...): ..., 2005.
27. Papp, Sz., **Lukáts, B.**, Takács, G., Szalay, Cs., Rábai, M. and Karádi, Z.: Multiple chemosensitivity of feeding-associated neurons in the limbic forebrain. *Clinical Neuroscience/Ideggyógyászati Szemle* 58(Suppl. ...): ..., 2005.
28. Takács, G., **Lukáts, B.**, Papp, Sz., Szalay, Cs., Rábai, M., Karádi, Z.: Homeostatic changes after IL-1 $\beta$  microinjection into the nucleus accumbens of the rat. *Clinical Neuroscience/Ideggyógyászati Szemle* 58(Suppl. ...): ..., 2005.

## **B. Egyéb konferencia összefoglalók**

1. Egyed, R., **Lukáts, B.**: A globus pallidusba adott IL-1 $\beta$  hatása a táplálkozás központi szabályozására. POTE Házi TDK Konferencia, Pécs 1997.
2. Egyed, R., **Lukáts, B.**: Az orbitofrontális kéreg neurotoxikus mikrolézióinak hatása patkány táplálkozási magatartására. POTE Házi TDK Konferencia, Pécs 1997.; I. Korányi Frigyes Tudományos Fórum, Budapest, 1997.
3. Egyed, R., **Lukáts, B.**: A globus pallidusba adott IL-1 $\beta$  hatása a táplálék- és folyadékfelvételi magatartásra. I. Korányi Frigyes Tudományos Fórum, Budapest, 1997.
4. Varjú, G., R. Egyed, I. Hernádi, **B. Lukáts** and Z. Karádi: IL-1 $\beta$  elicited activity changes of forebrain gustatory neurons in the rat and rhesus monkey. XIIth ISOT Conference, Abstracts, P. 16, San Diego, USA, 1997.
5. Deres, P., **Lukáts, B.**: Globus pallidusban végzett kétoldali kainsavas mikrolézió hatása a vércukorszintre patkányban. POTE Házi TDK Konferencia, Pécs, 1998.; III. hely
6. **Lukáts B.**: IL-1 $\beta$  hatása az orbitofrontális kéreg egysejttevékenységére patkányban és rhesus majomban. POTE Házi TDK Konferencia, Pécs, 1999. - első díj, MITT különdíjja; SOTE OTDK Konferencia, Budapest, 1999.
7. Egyed R., **Lukáts B.**, Friedszám E., Karádi Z.: Role of the orbitofrontal glucose-monitoring neuronal network in the central regulation of foodintake and metabolism. LXIV. Congress of the Hungarian Physiology Society, Abstracts, P. 25, Budapest, Hungary, 1999.
8. Karádi, Z., Egyed, R., **Lukáts, B.** and Friedszám, E.: Ventral lateral prefrontal (orbitofrontal) cortex (OBF): The glucose-monitoring system is involved in complex feeding and metabolic control. VIIth Benjamin Franklin - Lafayette Symposium, Abstracts, P. 36, La Napoule, France, 1999.
9. Egyed, R., **Lukáts, B.**, Friedszám, E. and Karádi, Z.: 'Diabetogenic' and toxic neuromodulator effects of streptozotocin (STZ) in the rat and monkey orbitofrontal cortex (OBF). VIIIth IBNS Conference, Abstracts, P. 51, Nancy, France, 1999.

10. Karádi, Z., Egyed, R., **Lukáts, B.** and Friedszám, E.: Homeostatic-metabolic consequences of orbitofrontal microinjections of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in the rat. VIIIth IBNS Conference, Abstracts, P. 48, Nancy, France, 1999.
11. R. Egyed, **B. Lukáts** and Z. Karádi: Diabetes-like symptoms induced by a single streptozotocin microinjection into the ventromedial hypothalamic nucleus of rats. IXth IBNS Conference, Abstracts, P. 35, Colorado, USA, 2000.
12. Z. Karádi, R. Egyed and **B. Lukáts**: Complex functions of the forebrain glucose-monitoring neural system in the control of feeding and metabolism. IXth IBNS Conference, Abstracts, P. 23, Colorado, USA, 2000.
13. Karádi, Z., **Lukáts, B.**, Lenzsér, G., Megyeri, T. and Papp, Sz.: Taste perception deficits after streptozotocin (STZ) microinjection into the orbitofrontal cortex (OBF) or ventromedial hypothalamic nucleus (VMH) in the rat. Xth IBNS Conference, Abstracts, P. 32., 2001.
14. Degrell, P., Wittman, I., Karádi, Z., **Lukáts, B.**, Wagner, Z. and Nagy, J.: Early sever lesion of the renal arteriolas in diabetogenic metabolic disturbances caused by intracerebral methylglyoxal microinjection. 60. Congress of the Association of the Hungarian Pathologist, Abstracts, P. 40, Hungary 2001.
15. **Lukáts B.**, Megyeri T., Papp Sz. és Karádi Z.: Taste-perception disturbances after the specific laesion of the ventromedial hypothalamic glucose-monitoring network. II. Hungarian Behavioral-Physiology Conference, Budapest, Hungary 2001.
16. Karádi, Z., **Lukáts, B.**, Hernádi, I., Kellényi, L., Papp, Sz., Göde, J. and Szalay, Cs.: Complex attributes of chemosensory neurons in the nucleus accumbens of the rat. IBRO International Workshop, Debrecen, Hungary 2002.
17. **Lukáts, B.**, Koltai, K., Szalay, Cs., Göde, J., Keszthelyi, Zs., Past, T. and Karádi, Z.: Intrahypothalamic application of STZ fails to cause diabetes-like symptoms in chrome-pretreated rats. IBRO International Workshop, Debrecen, Hungary 2002.
18. **Lukáts, B.**, Papp, Sz. and Karádi, Z.: New constituents of the central glucose-monitoring network: chemosensory neurons in the nucleus accumbens of the rat. XIth IBNS Conference, Abstracts, P. 33, 2002.
19. Karádi, Z., **Lukáts, B.**, Egyed, R. and Papp, Sz.: Homeostatic relevance of glucose-monitoring neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus: Electrophysiological and behavioral- biochemical studies in the rat. Proceedings of the 2nd Yufuin International Workshop on Life-Style Related Diseases, P.: 45, Yufuin, Japan, Publ. Oita Med. Univ., 2002.
20. **Lukáts Balázs**, Papp Szilárd, Juharosi Gyöngyi, Ságodi László, Takács Gábor, Szalay Csaba és Karádi Zoltán: Homeostatic disturbances after interleukin 1 microinjection into the ventromedial hypothalamic nucleus. III. Hungarian Behavioral-Physiology Conference, Budapest, Hungary, 2002.
21. **Lukáts Balázs**, Papp Szilárd, Juharosi Gyöngyi, Ságodi László, Takács Gábor, Szalay Csaba és Karádi Zoltán: Homeostatic effects of the ventromedial hypothalamic microinjection of IL-

1 $\beta$ . LXVII. Congress of the Hungarian Physiology Association, Abstracts, P. 116, Pécs, Budapest, 2003.

22. Karádi, Z., **Lukáts, B.**, Papp, Sz., Lénárd, L., Takács, G. and Ságodi, L.: Complex chemical attributes - 'endogenous' and 'exogenous' chemosensitivity - of glucose-monitoring neurons in the mediodorsal prefrontal cortex. 6th IBRO World Congress, Proceedings, P. 23., 2003.
23. **Lukáts, B.**, Papp, Sz., Juharosi, Gy., Ságodi, L., Takács, G., Szalay, Cs. and Karádi, Z.: IL-1 $\beta$  microinjection into the ventromedial hypothalamus evokes homeostatic disturbances. 6th IBRO World Congress, Proceedings, P. 23., 2003.
24. Szilárd Papp, **Balázs Lukáts**, Gábor Takács, Csaba Szalay and Zoltán Karádi: Functional attributes of IL-1 $\beta$  responsive neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus of the rat. IBRO International Workshop, Budapest, Hungary 2004.
25. Gábor Takács, **Balázs Lukáts**, Szilárd Papp, Csaba Szalay and Zoltán Karádi: Changes of taste perception after IL-1 $\beta$  microinjection into the ventromedial hypothalamic nucleus of the rat. IBRO International Workshop, Budapest, Hungary 2004.
26. Zoltán Karádi, **Balázs Lukáts**, Szilárd Papp, Gábor Takács, Róbert Egyed, and László Lénárd: Involvement of the forebrain glucose-monitoring network in the organization of adaptive behavioral actions. IBRO International Workshop, Budapest, Hungary 2004.
27. Zoltán Karádi, **Balázs Lukáts**, Szilárd Papp, Gábor Takács, Róbert Egyed, and László Lénárd: The central glucose-monitoring neural network: Major protectors of the adaptive homeostatic balance for the well-being of the organism. ISBS Conference, Kitakyushu, Japan 2004.
28. Karádi, Z., **Lukáts, B.**, Papp, Sz., Lénárd, L., and Takács, G.: Involvement of forebrain glucose-monitoring neurons in taste information processing: Electrophysiological and behavioral studies. ISOT/JASTS Conference, Kyoto, Japan 2004.